



Klozapine Yanıt Veren Asperger Bozukluğu ve Şizofreni Eşanlı Bir Ergen Olgusu

Ayhan Bilgiç¹, Birim Günay Kılıç², Emine Zinnur Kılıç³

ÖZET:
Klozapine yanıt veren asperger bozukluğu ve şizofreni eşanlı bir ergen olgu

Asperger bozukluğu (AB) olgularında ve ailelerinde şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, AB'de görülen şizofreninin tedavisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu makalede AB ve şizofreni eşanlı bulunan 15 yaşında bir ergen olgu sunulmuştur. Olgunun psikotik belirtileri sırasıyla, ketiapin, risperidon ve pimozid tedavilerine yanıt vermemiş, bunun üzerine başlanan klozapin ile tedavinin dördüncü ayı sonrasında iyileşme görülmeye başlanmıştır. Sunulan olgu bağlamında AB ve şizofreni eşanlı ve bu olgularda şizofreni gelişiminde ailesel yükünlüğün olası etkileri tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Asperger bozukluğu, şizofreni, klozapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:423-427

ABSTRACT:
An adolescent case with asperger disorder and comorbid schizophrenia responded to clozapine

It is suggested that frequency of schizophrenia and other psychotic disorders is high in cases with Asperger disorder (AD) and in their families. On the other hand, information regarding management of schizophrenia in cases with AD is limited. In this paper, a 15-year-old adolescent case with AD and comorbid schizophrenia, is reported. His psychotic symptoms did not respond to quetiapine, risperidone, and pimozide, respectively. Then, clozapine was commenced and the patient began to improve at the fourth month of the clozapine treatment. In context of the reported case, challenges during the treatment process in cases with AD plus schizophrenia and possible familial influences on schizophrenia development in such cases are discussed.

Key words: Asperger disorder, schizophrenia, clozapine

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:423-427

¹Uzm. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği, Ankara-Türkiye, ²Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Ankara-Türkiye ³Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Ayhan Bilgiç, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği 06100, Ulucanlar, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-595-4257

Faks / Fax: +90-312-440-7735

Elektronik posta adresi / E-mail address: bilgicayhan@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Mayıs 2009 / May 22, 2009

Bağıntı beyanı:
A.B., B.G.K., E.Z.K.: yok.

Declaration of interest:
A.B., B.G.K., E.Z.K.: none.

GİRİŞ

Asperger bozukluğu (AB) DSM-IV'te Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) başlığı altında yer almaktadır (1). Belirgin dil gelişimi gecikmesi olmaksızın, toplumsal etkileşimde nitel bozulma, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması bozukluğun temel özelliğidir. Otistik bozukluktan dil gelişiminde gerilik olmaması, bilişsel gelişimde ya da yaşına uygun kendine yetme becerilerinin gelişiminde, uyum davranışlarında ve çocuklukta çevreyle ilgilenme konusunda klinik olarak belirgin gecikme olmaması ile ayrılmaktadır. Hastalığın sıklığı hakkındaki bilgiler sınırlı olsa da 10000'de 2.5 kadar olduğu tahmin edilmektedir (2). Erkeklerde 9 kat daha fazla görüldüğü ileri sürülmektedir (3). Sıklıkla erken yaş dönemlerinde teşhis edilmesi güç olup ortalama 11 yaşlarında tanı konulduğu bildirilmiştir (4). AB ilk olarak 1944'de Hans Asperger tarafından tanımlanmış olmasına karşın, 1981'de Wing'in AB olgu serilerini yayınlamasına kadar İngilizce literatürde yer almamıştır (5). Bu nedenle

AB'nin tanımı ve özellikleri hakkındaki bilgi birikiminin göreceli olarak yeni oluştuğu söylenebilir.

AB ile yüksek işlevli otizm ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (BTA-YGB) arasındaki tanısal örtüşmeler ve farklılıklar araştırma konusu olmaya devam etmekte olup, AB'nin bağımsız bir YGB kategorisi olup olmadığına ilişkin tartışmalar sürmektedir (6,7). DSM-IV'e göre AB'yi otistik bozukluktan ayıran en belirleyici özellik dil gelişiminde önemli bir gecikme olmamasıdır. Bununla birlikte, AB olgularında sıklıkla konuşma ritmi, akıcılığı ve tonunda sorunlar bulunmaktadır. İlgilendikleri konularda karşılarındaki kişilerin ilgilenip ilgilenmediklerine bakmaksızın ve konuşmaya olan katkılarını görmezden gelerek durmaksızın konuşabilmektedirler. AB ve otistik bozukluğun toplumsal etkileşim alanındaki tanı ölçütleri aynı olsa da AB olgularında bu alanda genellikle daha az belirti bulunmaktadır. AB olguları arkadaşlık yapma ve insanlarla tanışmaya yüksek fonksiyonlu otizme göre daha isteklidir. Ancak bu istekleri sıklıkla beceriksiz yaklaşımları ve diğer insanların duygularına, ni-

yetlerine ve ima edilen etkileşime duyarsızlıkları nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanır. Duyguları, niyetleri, sosyal adetleri biçimsel ve bilişsel açıdan tanımlayabilseler de sezgisel olarak kavramakta güçlük çekerler. Sınırlı ilgi alanı ve davranışlar otizmde sıklıkla aynılık ısrarı, motor streotipiler gibi motor beceriler alanında iken, AB’de sözel beceriler alanındadır. AB’de, tanı için gerekli olmasa da motor beceri azlığı, garip vücut duruşu ve hantallık sıktır. Yüksek fonksiyonlu otizmde ise el hızı ve becerisinin AB’ye göre daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (8).

AB’nin otizmden farklı olarak şizofreni ve psikotik belirtilerle seyreden diğer psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (9). Bu konu ile ilgili olarak Stahlberg ve arkadaşları, 49 AB olgusunu kapsayan çalışmalarında şizofreni, bipolar bozukluk, akut psikotik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk tanıları alan toplam 9 olgu bildirmiştir (10). AB ile şizofreni ilişkisini bu hastaların ailelerinde şizofreni sıklığının yüksek olması da desteklemektedir (11). AB ile şizofreni ilişkisi, AB’nin şizoid ve şizotipal kişilik bozukluklarıyla aynı yelpazede yer aldığı iddiasına dayandırılmakta ve AB’nin bu kişilik bozukluklarındakine benzer bir yol ile şizofreniye yatkınlık oluşturduğu öne sürülmektedir (11). Bu düşüncelere destek olacak şekilde, AB olgularında yapılan bir pozitron emisyon tomografisi çalışmasında bu hastalarda artmış presinaptik dopamin fonksiyonu olduğu saptanmış ve kısmen benzer sonuçların şizofreni olgularında da olduğu göz önüne alındığında iki hastalığın patogenezinin benzer özellikler taşıyabileceği öne sürülmüştür (12).

AB’de ortaya çıkan şizofreni eştanısının seyri ve tedavisi ile ilgili bilgiler ise olgu bildirimleri ile sınırlıdır (13). AB’de antipsikotiklerin kullanımı ile ilgili çalışmaların hastalığa eşlik eden psikotik bulgulardan çok, AB’de görülen sosyal ilişki kurma güçlüğü, düşüncede esnekliğin olmaması, sınırlı ilgi alanı varlığı gibi hastalığın ana belirtileri üzerine ya da AB’ye eşlik eden yıkıcı davranışlar, anksiyete, dikkat sorunları gibi belirtilere yönelik olduğu görülmektedir (14,15,16). Risperidonun çocuk ve ergenlerde AB’de görülen negatif belirtiler üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren bir açık uçlu çalışma bulunmaktadır (14). 10-15 yaş aralığındaki 12 hasta üzerinde yapılan bir açık uçlu çalışmada ise olanzapin ile içe yönelim ve dışa yönelim belirtilerinde, genel işlevsellikte ve AB belirtilerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (15). Aripiprazol ile ilgili olarak ise yetişkin bir AB olgusunda hastalığın ana belirtilerinde ve eşlik eden anksiyete ve huzursuzlukta fayda

sağlandığını bildiren bir olgu sunumu bulunmaktadır (16). Literatürde, AB’de klozapin kullanımı ile ilgili bir bilgi ise rastlanılmamıştır. Bu olgu sunumunda AB bulunan bir ergende ortaya çıkan şizofreninin tedavisinde yaşanan güçlükler ile klozapin tedavisinin dördüncü ayı sonrasında tedaviye alınan yanıt bildirilmiş, AB ile şizofreni ilişkisi ve şizofreni oluşumunda ailesel yükünlüğün olası etkileri tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

15 yaşında erkek hasta, lise birinci sınıf öğrencisi, okul arkadaşlarının kendisine kötülük yapacağı düşüncelerinin aklına gelmesi, toplumsal etkileşimde yaşadığı zorluklarda artma, bilgisayarlar ve tarih gibi daha önceden var olan belirli ilgi alanlarına karşı ilgisinin azalması, sınırlılık, alınganlık ve okul başarısında düşme yakınmaları ile ailesi tarafından kliniğe getirildi. Yakınmaların yaklaşık iki aydır belirginleşmeye başladığı bilgisi edinildi.

Gelişim ve Hastalık Öyküsü

Olgu ailenin üçüncü erkek çocuğu olarak normal vajinal yolla beklenen doğum tarihinde müdahale gereksinimi olmadan dünyaya gelmiş. Annesi gebelik döneminde düşük tehdidi geçirmiş ancak yatak istirahati dışında bir tedavi almamış. Olgunun günümüze kadar fiziksel bakımdan önemli bir sağlık problemi olmamış. 8 aylık iken desteksiz oturmuş, 16 aylıkken yürümüş. 2 yaşında iken cümle kurarak konuşmaya başlamış. Okul öncesi dönemde arkadaşlık kurmakta zorluk çekiyor ve yalnız başına oynamayı tercih ediyormuş. Rol alma davranışlarını içeren ya da içerisinde yaratıcılık bulunan oyunları olmamış. Tekrarlayıcı ve basmakalıp yapıda oyunlar oynuyormuş. İnsanlarla bilgi ve başarılarını paylaşma arayışı yetersizmiş. Elinde sürekli takvim dolaştırmakta ve tarihleri ezberlemekteymiş. Düzenlilik konusunda duyarlıymış ve bazı küçük ayrıntılara aşırı dikkat ediyormuş.

Okula zamanında başlamış ve aralıksız olarak devam etmiş. Diğer çocuklarla eş zamanlı olarak okuma yazmayı öğrenmiş. Çocuklarla iletişim kurabilse de arkadaşlık ilişkisi geliştiremiyormuş. Öğretmeni derslere kendini veremediğinden yakınıyormuş. İlk olarak 9 yaşında derslerine kendini verememe, temizlik ve düzen takıntıları yakınmaları ile çocuk psikiyatrisi kliniğine başvurulmuş. Olguya AB ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanıları ko-

nulmuş. O dönemden itibaren OKB belirtilerine yönelik olarak fluoksetin, sertralin, anafanil, haloperidol, trifluoperazin, risperidon gibi çok sayıda antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanılmış. Bu tedavilerden yararlanımı sınırlı düzeyde olmuş. Genel olarak belirtileri devam etmiş ve zaman içerisinde bilgisayarla, tarih ve dini konularla ayrıntılı bir şekilde ilgilenmeye başlamış.

Soygeçmiş

Anne 49 yaşında üniversite mezunu, baba 52 yaşında üniversite mezunu, her ikisi de kendi işletmelerinde çalışıyorlar ve iş hayatında genel olarak başarılı olmuşlar. Anne 20'li yaşlarında 15 gün hastanede yatmasına neden olan ve tekrarlamayan kısa psikotik atak geçirmiş. Genel olarak titiz, düzenli ve aşırı müdahaleci bir tutum sergiliyor. Baba ise 10 yıl kadar önce OKB tanısı almış ancak tedavi görmemiş. Özellikle temizlik ve düzen alanlarında işlevselliğini çok belirgin etkilemese de OKB bulguları devam ediyor.

Psikiyatrik Muayene

Hastanın genel görünümünde başını önüne eğerek konuştuğu, yeterli göz teması kuramadığı görüldü. İşaret edebiliyor ancak işaret edilen noktaya tam olarak bakamıyordu. Bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu tamdı. Dikkati ve belleği kabaca yeterliydi. Hasta ya da ailesi algı kusuru tanımlamadılar. Gerçeği değerlendirmesi yerinde idi. Yargılaması normal, soyut düşünce yetisi kısıtlıydı. Çağrışımları bağlantılı olmakla birlikte ayrıntıcı ve çevreseldi. Tekdüze bir ses tonu ile konuşuyordu. Görüşmenin belli dönemlerinde değişen sorulara karşın aynı cümleyi otomatik olarak tekrar ediyordu. Düşünce içeriğinde, okul arkadaşlarının kendisi ile alay ettiği teması ile ilgili alınganlık ve kötülük görme aşırı uğraşları bulunmaktaydı. Zihnine istem dışı olarak yanıtını bildiği bazı basit güncel sorunlar geliyor ve bunun yanıtını yakınlarından sürekli olarak duymak istiyordu. Obsesyonlarından kurtulmak için yoğun zihinsel çaba harcamaktaydı. Duygulanımı donuktu. Psikomotor olarak huzursuzdu ve aktivitesi artmıştı.

Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Rutin biyokimya, tam kan, tiroid işlev testle-

ri normal sınırlardaydı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hasta, toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz teması kurma gibi sözel olmayan davranışlarında belirgin bozulma olması ve yaşlılarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememesi, ilgilenme düzeyi ve üzerinde odaklanma açısından tarih, dini konular ve bilgisayarlar gibi alanlarda basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüleri olması, bazı gündelik işlere ve törensel davranışlara esneklik göstermeksizin uyması ve dil gelişiminde gecikme olmaması nedeniyle DSM-IV'e göre AB tanı kriterlerini karşılıyordu. Yüksek fonksiyonlu otizmden ayırıcı tanısı konuşmasındaki monotonluk dışında dil gelişiminde belirgin bir sorun olmamasına dayanılarak yapıldı. AB tanı kriterlerini karşılıyor olması ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer YGB tipi olan BTA-YGB tanısını geçersiz kılmaktaydı.

Hastanın alınganlık ve kötülük görme aşırı uğraşları ile işlevselliğinde giderek artan bir azalma yaşanmış olması nedeniyle prepsikotik süreç içerisinde olduğu düşünüldü. Hastanın bu bulgularını açıklayacak psikiyatrik bozukluğun izlemi sonucunda netleştirilebileceği öngörüldü.

Tedavi

Hastaya ketiapin 100 mg/gün dozunda başlandı ve tedavisi ayakta yürütüldü. İzlemi esnasında dürtü kontrolünde bozulma ve insomnia görülmesi, alınganlık ve kötülük görme sanrı taslakları oluşması (Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ):16, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ): 48) üzerine ketiapin dozu 500 mg/gün'e aşamalı olarak yükseltildi. Antipsikotik tedavi sürerken tedavinin birinci ayında kötülük görme, alınganlık ve etkilenme sanrıları, görsel ve işitsel varsanılar, dürtü kontrolünde bozulma ile seyreden psikotik ekstasyon tablosu görülmesi (PBDÖ:47, NBDÖ: 54) ve bu yaş döneminde daha yüksek dozda ketiapin kullanımı ile ilgili deneyimlerin sınırlı olması nedeniyle ketiapin aşamalı olarak kesildi. YGB hastalarında farklı endikasyonlarda güvenilir olarak kullanılan bir ilaç olması nedeniyle risperidon tedavisine başlandı ve hastanın ayakta takibi sürdürüldü. Risperidon dozu 6 mg/gün'e kadar yükseltildi. Altı haftalık tedavi sonucunda psikotik bulgularında iyileşme

olmayan (PBDÖ:44, NBDÖ: 49) hastaya klasik bir antipsikotik başlanılmasına karar verildi. Risperidon dozu kademel olarak azaltılıp pimozid tedavisine başlandı ve doz 6 mg/gün'e kadar arttırıldı. Pimozid tedavisi beş hafta boyunca sürdürüldü, ancak hastanın bulgularında gerileme olmadı (PBDÖ: 44, NBDÖ: 49).

Psikotik bulgularının tedaviye yanıt vermemesi üzerine ailesinden sözel onay alındıktan ve beyaz küre sayımı yapıldıktan sonra hastaya klozapin başlandı. Klozapin dozu günlük 25 mg arttırılarak yaklaşık üç hafta içerisinde 600 mg/gün'e yükseltildi. Bu süreç içerisinde hastalık belirtilerin başlamasının üzerinden 6 aydan fazla bir zaman geçtiği için hastaya DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konuldu. Klozapin başlanmasının dördüncü ayından sonra hastanın psikotik bulgularında gerileme gözlemedi. Tedavisinin 8. ayına kadar psikotik bulgulardaki gerilemenin aşamalı olarak devam ettiği görüldü. Hastanın klozapin başlandıktan yaklaşık bir yıl sonra yapılan son değerlendirmesinde bir okul arkadaşının kendisi ile alay ettiği teması üzerine kurulu olan kötülük görme aşırı uğraşları dışında pozitif psikotik bulgusu bulunmuyordu (PBDÖ:3, NBDÖ: 48). Hastanın ilk 18 hafta boyunca hafatalık, daha sonra ise aylık olarak beyaz küre sayımları yapıldı ve beyaz küre sayısı normal düzeyde seyretti. Klozapin tedavisine bağlı olarak kilo alımı, sedasyon ve siyalore yan etkileri görüldü.

TARTIŞMA

Klozapin standart antipsikotik ilaç tedavilerine yanıt vermeyen tedaviye dirençli şizofreni hastalarında etkili bir ajan olarak kabul edilmektedir (17,18). Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenideki etkinliğinin uzun süreli kullanım sonrasında ortaya çıkabildiği bilinmektedir (19,20). Bununla birlikte yazında AB olan olgularda ortaya çıkan şizofreninin tedavisinde klozapin kullanımı ile ilgili bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bizim olgumuz klozapinin AB olan olgularda görülen tedaviye yanıt vermeyen şizofreni olgularında da etkili olabildiğini ve etkisinin uzun dönemli kullanım sonrasında ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Olguda pozitif belirtilerde belirgin gerileme görülmesine karşın sosyal ilişki kurma güçlüğü, duygusal tepkisizlik, zayıf göz ilişkisi gibi negatif belirtilerde kısmi gerileme

olması, negatif belirtilerin büyük ölçüde AB ile ilişkili olmasına bağlanmıştır.

YGB'nin en iyi bilinen tipi olan otistik bozuklukta şizofreni riskinin normal popülasyondan farklı olmadığı görülmektedir (21,22). AB'de ise otizmden farklı olarak şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (10). AB'nin şizoid ve şizotipal kişilik bozukluğu ile benzer bir genetik temeli paylaştığı düşünülmektedir (11). Şizoid ve şizotipal kişilik bozukluklarında şizofreni riskinin toplum geneline göre çok yüksek olduğu bilinmektedir (23). AB'de de benzer bir mekanizma ile şizofreniye yatkınlık olduğu öne sürülmektedir (11). AB olgularında artmış presinaptik dopamin fonksiyonu olduğu saptanmış ve bu bulgu iki hastalığın patogenezinin bazı yönlerden benzer özellikler taşıyabileceği fikrini akla getirmiştir (12). Ayrıca şizofrenideki negatif belirtilerle benzerlik gösteren AB'nin ana belirtilerinde risperidon, olanzapin ve aripiprazol ile olumlu sonuçlar alınmıştır (14,15,16). Bu veriler de bu iki hastalığın en azından bazı yönlerden benzer bir patogeneze sahip olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Olgunun bir diğer özelliği ise ailesel yüklülüğün olgunun psikopatolojisine olan olası etkisidir. Asperger bozukluğu hastalarının ailelerinde de şizofreni sıklığının yüksek olduğu görülmektedir ve Ghaziuddin'in yaptığı çalışmada hastaların %15'inin birinci derece akrabasında şizofreni varlığı saptanmıştır (11). Bu veriler AB'nin psikotik bozukluklar açısından güçlü bir genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu düşündürmektedir. Bizim olgumuzda da, AB olgularında başta psikotik bozukluklar olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklara güçlü bir genetik yatkınlık olduğu düşüncesine paralel bir aile hikayesi bulunmaktadır. Olgumuzda 9 yaşında OKB belirtilerinin görülmesi ve daha sonrasında şizofreninin ortaya çıkması, babasında OKB, annesinde kısa psikotik atak öyküsü bulunması ailesel yüklülüğün bir sonraki kuşağa aktarımı açısından bu ailenin ilgi çekici olduğunu göstermektedir.

Sunulan olgu klozapinin AB'de görülen şizofreni eş tanısında dirençli vakalarda etkin olabildiği ve etkinin uzun dönemde ortaya çıkabildiğini göstermesi bakımından önemlidir. Ayrıca bu olgu ailesel yüklülüğün bir sonraki kuşağa yansımaları göstermesi açısından da önemli bulunmuştur.

Kaynaklar:

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı (DSM-IV) (Çev. Ed.: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
2. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33:365-382.
3. Volkmar FR, Klin A. Pervasive Developmental Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (ed) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Lipincott Williams & Wilkins Publishers, 2000:2659-2678
4. Schnur J. Asperger syndrome in children. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17:302-308
5. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol. Med.* 1981;11:115-129
6. Kurita H. A comparative study of Asperger syndrome with high-functioning atypical autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;5:67-70.
7. Walker DR, Thompson A, Zwaigenbaum L, Goldberg J, Bryson SE, Mahoney WJ, Strawbridge CP, Szatmari P. Specifying PDD-NOS, Asperger Syndrome, and Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:172-180.
8. Yorbık Ö. Asperger bozukluğu. *Psikiyatri Temel Kitabı*, Köroğlu E, Güleç C (ed). 2. baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007:817-821
9. Charney DS, Nestler EJ, Bunn BS. *Neurobiology of Mental Illness*. 1. Baskı, Oxford University Press 1999: 761-778
10. Stahlberg O, Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neurol Transm* 2004;111:891-902
11. Ghaziuddin M. A family history study of Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005;35:177-182
12. Nieminen-von Wendt TS, Metsahonkala L, Kulomaki TA, Aalto S, Autti TH, Vanhala R, Eskola O, Bergman J, Hietala JA, von Wendt LO. Increased presynaptic dopamine function in Asperger syndrome. *Neuroreport* 2004;15:757-760
13. Mukaddes NM, Topçu Z. Asperger's disorder and schizophrenia. *Autism* 2005;9:213-215
14. Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, Johnson ME, Carr BM, Bhatia R, Miller S. Open-label risperidone for Asperger's disorder:negative symptom spectrum response. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1592-1597
15. Milin R, Simeon JG, Batth S, Thatte S, Dare GJ, Walker S. An open trial of olanzapine in children and adolescents with Asperger disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:90-92
16. Staller JA. Aripiprazole in an adult with Asperger disorder. *Ann Pharmacoter*. 2003;37:1628-1631
17. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156:990-999
18. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-526
19. Akay AP, Doğan Ö, Emiroğlu FNİ. Çok erken başlangıçlı şizofreni ve klozapin: olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:47-51
20. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Grabowski J, Douyon R, Thomas J, Henderson W, Charney D. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *Health Serv Res* 1998;33:1237-1261
21. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: A long-term follow-up study. *Psychopathology* 1999;32:177-183
22. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36:849-861
23. Rodriguez Solano JJ, Gonzalez De Chavez M. Premorbid personality disorders in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;3:137-144